

NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC: EFECTOS ADVERSOS Y ANÁLISIS DE NO RESPONDEDORES.

OBJETIVOS

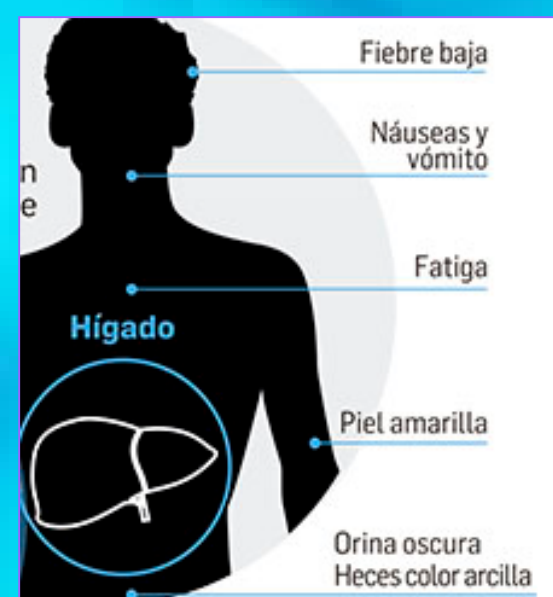
- Analizar los efectos adversos derivados del tratamiento frente al VHC y agruparlos según órgano y aparato.
- Estudiar la incidencia de reacciones adversas en función de la estrategia terapéutica empleada.
- Comparar en profundidad el perfil de seguridad de Ribavirina con los datos recogidos del grupo de pacientes en estudio.
- Comparar las reacciones adversas observadas en el estudio con las encontradas en los diferentes ensayos clínicos consultados.

INTRODUCCIÓN

VHC: virus RNA, familia Flaviviridae, género Hepacivirus, 7 genotipos, los más frecuentes en España son el 1b (44%) y 1a (26%).

Mecanismos de transmisión:

- Drogas por vía parenteral
- Transfusiones de donantes infectados
- Esterilización inadecuada
- Accidentes biológicos
- Tatuajes y piercings
- Prácticas sexuales de alto riesgo



Síntomas

Diagnóstico: Determinación virológica (genotipo, carga viral) y estado de fibrosis (escala METAVIR de F0 a F4) con biopsia o Fibroscan. **DIAGNÓSTICO PRECOZ!**

- Tasa de curación: 75% en naïve genotipo 1 y 50% en no respondedores.
- Alta toxicidad: exantema cutáneo (Telaprevir), anemia (Telaprevir y Boceprevir) o disgeusia (Boceprevir).

PERFIL DE SEGURIDAD DE RIBAVIRINA (análogo sintético de nucleósidos)

Anemia hemolítica (trastornos cardíacos) en el 14% de los adultos y 7% de los niños y adolescentes, neutropenia, anorexia, depresión, cansancio, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, prurito, exantema, alteraciones tiroideas, altamente teratogénico tanto para hombres como para mujeres.

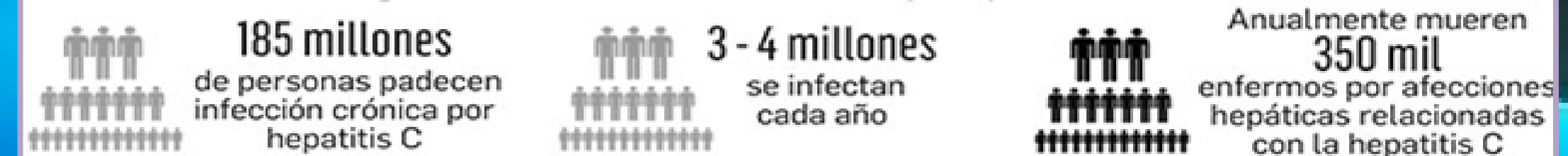
TERAPIAS ANTERIORES

Biterapia (PEG-interferón + Ribavirina) que evolucionó a triterapia junto a **Boceprevir** y **Telaprevir** (inhibidores de proteasa).



Problemas

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS)



15-45% se curan espontáneamente gracias al sistema inmunitario

15-20% riesgo de descompensación



Viekirax® (Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir)

Ombitasvir: Inhibidor de la NSSA del VHC (replicación)
Paritaprevir: Inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC (replicación)
Ritonavir: No actividad contra el VHC. Inhibidor de CYP3A, aumenta la exposición sistémica de Paritaprevir (potenciador).

Harvoni® (Ledipasvir/ Sofosbuvir).

Ledipasvir: Inhibidor de la NSSA. Inhibe replicación y ensamblaje
Sofosbuvir: Inhibidor de la polimerasa, esencial para la replicación viral.

Exviera® (Dasabuvir)

Inhibidor no nucleósido de la polimerasa de ARN codificada por el gen NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral.

Daklinza® (Daclatasvir)

Inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial para la replicación viral.

Son muy seguros y eficaces. En los estudios, el porcentaje de abandonos es mínimo y las reacciones adversas encontradas son de carácter inespecífico y muy leves. La frecuencia de aparición de efectos adversos aumenta con la asociación de **Ribavirina** a la terapia antiviral.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

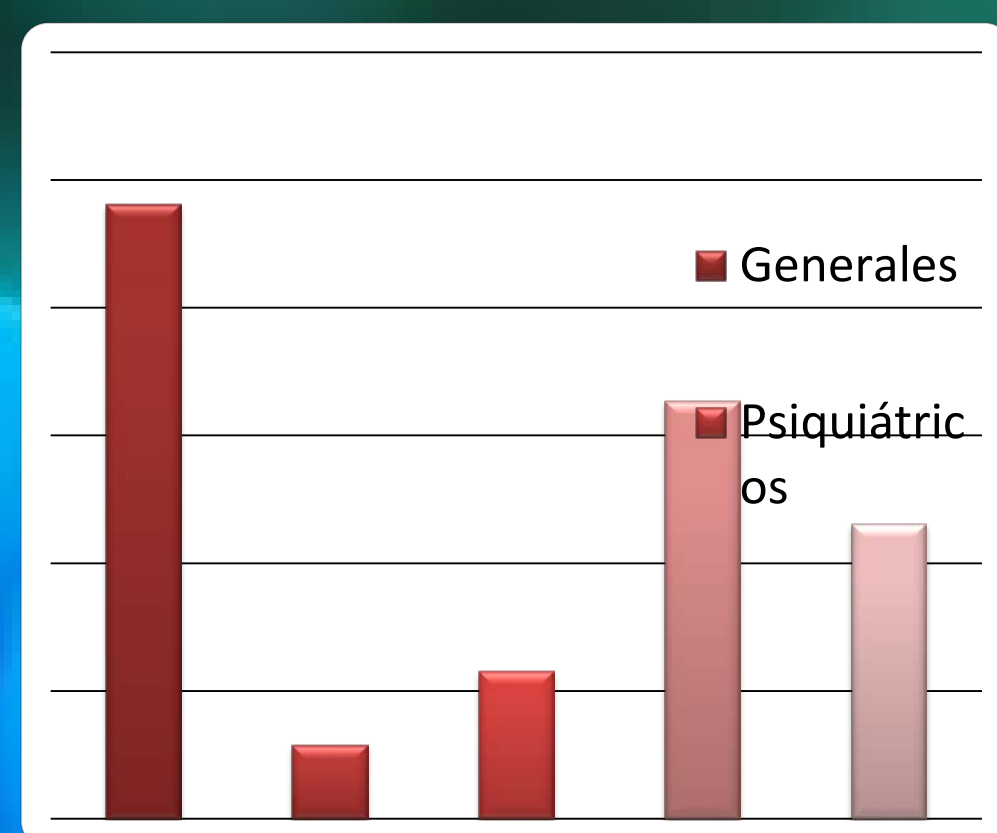
SEGURIDAD

1. Incidencia de las reacciones adversas clasificadas en órganos/aparatos en función de la estrategia terapéutica:

- Síntomas generales: fatiga, astenia, cefalea, mareo, insomnio...
- Alt. dermatológicas: prurito, sequedad en diversas zonas expuestas al sol, exantemas, eccemas y descamación
- Alteraciones hematológicas: valores de hemoglobina <10 g/dL
- Alteraciones psiquiátricas: ansiedad, apatía y labilidad emocional
- Alteraciones digestivas: Asociados a Ribavirina
- Otros: artromialgias y dolores musculares.

2. Efectos adversos asociados a Ribavirina:

Responsable de reacciones adversas de tipo general, hematológico y dermatológico



3. Comparación de las reacciones adversas encontradas con las descritas en los ensayos clínicos: No se encontró nada diferente a lo esperado

RECIDIVAS Y FALLOS TERAPÉUTICOS

No se observan recidivas: El paciente presenta un nivel indetectable de virus en sangre al finalizar el tratamiento, pero la concentración de ARN viral aumenta al dejar el tratamiento y si al cabo de 6 meses o antes el análisis es positivo significa que no ha habido respuesta virológica sostenida (RVS).

Dos casos de fallos terapéuticos por fallecimiento:

- Paciente con cirrosis descompensada que fallece, tras haber alcanzado la indetectabilidad de ARN viral, por parada cardiorrespiratoria tras fallo hepático agudo.
- Paciente que fallece por hepatocarcinoma en estado avanzado tras decidir, por presentar angina de pecho, no prolongar el tratamiento de 12 a 24 semanas.

100 % efectividad: curación virológica y respuesta viral sostenida

El 33% de los pacientes presentaron **anemia hemolítica** (11 leve, 4 moderada y 2 grave). Es una afección por la que los glóbulos rojos se destruyen a un ritmo más rápido de lo que el cuerpo puede fabricarlos. Por esta razón, asociada a esta hemólisis, se observan en algunos casos un aumento de la **concentración de bilirrubina**. La probabilidad de presentar anemia depende de la dosis de Ribavirina que se administra.

¿CÓMO SE RESUELVE?

- Si Hb = 8,5 - 10 g/dL: administrar eritropoyetina
- Si Hb < 8,5 g/dL: suspender Ribavirina

Síntomas: fatiga, palidez, escalofríos, aceleración del ritmo cardíaco, insuficiencia respiratoria, depresión y deterioro de la calidad de vida.

ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO ANTI-VHC CON RIBAVIRINA IMPORTANTE REALIZAR UNA EXPLORACIÓN FÍSICA PARA DESCARTAR PROBLEMAS CARDÍACOS

CONCLUSIONES

- Nuevos antivirales aprobados en España desde 2015 presentan **altas tasas de curación** para los 6 genotipos del VHC
- Permiten **prescindir de PEG-interferón** que presentaba numerosos efectos adversos y elevada duración del tratamiento
- Tratamientos más tolerables, más eficaces y de menor duración: mejor **adherencia al tratamiento** garantizando su alta efectividad.
- Elevado coste** de los tratamientos y criterios de priorización: proporción muy elevada de pacientes infectados sin la posibilidad de resolver de una manera definitiva su enfermedad y que pone su vida en peligro.
- Imprescindible la **negociación** entre las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias: conseguir precios que permitan tratar no solo a pacientes con enfermedad hepática más avanzada y sin comprometer la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

• Plan Estratégico para el abordaje del tratamiento de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
• Documento del II Consenso español sobre el tratamiento de la Hepatitis C. Sevilla 21 y 22 noviembre 2014. Asociación Española para el Estudio del Hígado
• Informes de Posicionamiento Terapéutico de Daclatasvir (Daklinza®), de Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®) y de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) y Exviera® (dasabuvir).

• Fichas Técnicas de Sofosbuvir (Sovaldi®), de Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®), de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®), de Ribavirina, de Dasabuvir (Exviera®) y de Daclatasvir (Daklinza®)
• Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2016 (Directrices para la detección de la hepatitis C y la atención y el tratamiento de las personas infectadas). Organización Mundial de la Salud.
• Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis- Hepatitis C.